

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESSENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/049860 | WEITERES VORGEHEN | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 02382 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/03/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25/03/1999 |
| Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al. | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. ---

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☐ keine der Abb.
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02382

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | DE 35 30 780 A (WAKAMOTO PHARMA CO LTD) 3. Juli 1986 (1986-07-03) Beispiel 8 --- | 1-7 |
| X | EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4. September 1996 (1996-09-04) Beispiele 9,10,12 --- | 1-7,9 |
| X | WO 93 11749 A (WARNER LAMBERT CO) 24. Juni 1993 (1993-06-24) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1 ----- | 1-9 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Juni 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmidt, H

NO PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 00/02382

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 3530780 A | 03-07-1986 | JP 1944680 C | 23-06-1995 |
| | | JP 6072095 B | 14-09-1994 |
| | | JP 61225121 A | 06-10-1986 |
| | | JP 1817456 C | 18-01-1994 |
| | | JP 5028689 B | 27-04-1993 |
| | | JP 61151116 A | 09-07-1986 |
| | | CH 665637 A | 31-05-1988 |
| | | GB 2170403 A,B | 06-08-1986 |
| | | US 4778816 A | 18-10-1988 |
| EP 0729748 A | 04-09-1996 | US 5688510 A | 18-11-1997 |
| | | WO 9513794 A | 26-05-1995 |
| | | JP 2827511 B | 25-11-1998 |
| WO 9311749 A | 24-06-1993 | AT 157864 T | 15-09-1997 |
| | | AU 3142693 A | 19-07-1993 |
| | | DE 69222182 D | 16-10-1997 |
| | | DE 69222182 T | 26-02-1998 |
| | | DK 617612 T | 14-04-1998 |
| | | EP 0617612 A | 05-10-1994 |
| | | ES 2109377 T | 16-01-1998 |
| | | GR 3025501 T | 27-02-1998 |
| | | IL 104179 A | 20-11-1997 |
| | | JP 7504162 T | 11-05-1995 |
| | | MX 9207390 A | 01-06-1993 |
| | | NZ 245483 A | 21-12-1995 |
| | | PT 101132 A,B | 31-03-1994 |
| | | SG 43179 A | 17-10-1997 |
| | | ZA 9209789 A | 23-06-1993 |

HIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/20 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/57855 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. Oktober 2000 (05.10.00) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02382 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. März 2000 (17.03.00) (30) Prioritätsdaten: 199 13 606.8 25. März 1999 (25.03.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, D-67273 Herxheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95A, D-68199 Mannheim (DE). RUCHATZ, Folker [DE/DE]; Rotkreuzstr. 21c, D-67433 Neustadt (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorsche Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE). SACK, Heinrich [DE/DE]; Bertha-von-Suttner-Strasse 1, D-67454 Hasloch (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> |
| (54) Title: SOLUBILIZING AIDS IN POWDER FORM FOR SOLID PHARMACEUTICAL PRESENTATION FORMS (54) Bezeichnung: PULVERFÖRMIGE SOLUBILISATIONSHILFSSTOFFE FÜR FESTE PHARMAZEUTISCHE DARREICHNUNGSFORMEN (57) Abstract <p>The invention relates to additives in powder form for use in solid pharmaceutical presentation forms. Said aids contain a pharmaceutically acceptable polymer and a liquid or semi-solid surface-active substance with solubilizing action.</p> (57) Zusammenfassung <p>Das Verfahren betrifft pulverförmige Hilfsstoffe zur Verwendung in festen pharmazeutischen Darreichungsformen, enthaltend ein pharmazeutisch akzeptables Polymer und eine flüssige oder halbfeste solubilisierend wirkende oberflächenaktive Substanz.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Pulverförmige Solubilisationshilfsstoffe für feste pharmazeutische Darreichungsformen

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft pulverförmige Hilfsstoffe mit hoher Beladungsdichte an solubilisierend wirkenden oberflächenaktiven Substanzen zur Verwendung in festen pharmazeutischen Darreichungsformen, enthaltend ein pharmazeutisch akzeptables Polymer und eine flüssige oder halbfeste solubilisierend wirkende oberflächenaktive Substanz.

Die Auflösegeschwindigkeit vieler schwer wasserlöslicher Wirkstoffe kann durch Vermischung mit Polymeren wie zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon erhöht werden. Die Vermischung kann beispielsweise durch Verreibung, Schmelzextrusion von Polymer-Wirkstoff-Gemischen, Copräzipitation, Sprühtrocknung von Polymer-Wirkstoff-Lösungen oder Granulierung von Wirkstoff-Polymer-Gemischen im Wirbelbett oder durch Feuchtexttrusion erfolgen. Häufig jedoch ist die Auflösegeschwindigkeit und die Bioverfügbarkeit solcher Polymer-Wirkstoff-Mischungen nicht ausreichend.

Es ist allgemein bekannt, daß man die Auflösegeschwindigkeit und die Bioverfügbarkeit durch Zugabe einer oberflächenaktiven Substanz erhöhen kann.

Aus der US-A 5,834,472 ist beispielsweise bekannt, daß durch Mitverwendung einer nichtionischen oberflächenaktiven Substanz die Bioverfügbarkeit eines speziellen Antifungicids erhöht werden kann.

In der WO 93/11749 ist ein Verfahren zur Herstellung fester Dispersionen schwer wasserlöslicher Wirkstoffe beschrieben, bei dem zunächst Wirkstoff und polymerer Träger vermischt werden und diese Mischung anschließend mit einer Lösung einer oberflächenaktiven Substanz im Wirbelbett granuliert wird. Die entstehenden Granulate werden dann mit Hilfe eines Extruders mit Heizzone extrudiert, gemahlen und zu Arzneiformen verarbeitet.

Eine Vielzahl von oberflächenaktiven Substanzen mit solubilisierenden Eigenschaften sind jedoch flüssig oder halbfest. Derartige Lösungsvermittler werden im allgemeinen in Formulierungen eingesetzt, die zur Abfüllung in Hart- oder Weichgelatine kapseln bestimmt sind oder in Lösungen zur intravenösen oder oralen Applikation.

Die Verwendung solcher Lösungsvermittler in für die Solubilisation schwerlöslicher Wirkstoffe relevanten Mengen von größer 10 Gew.-%, bezogen auf das Tablettengewicht, bereitet aufgrund der wachsartigen Konsistenz jedoch Probleme hinsichtlich der

5 Verarbeitbarkeit der Formulierungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, eine Vorgehensweise zu finden, die den Einsatz größerer Mengen an flüssigen oder halbfesten solubilisierend wirkenden oberflächenaktiven Substanzen

10 erlaubt, ohne daß die verarbeitungstechnischen Nachteile auftreten.

Demgemäß wurde ein pulverförmiger Hilfsstoff, enthaltend neben einem pharmazeutisch akzeptablen Polymer mehr als 10 und bis zu

15 50 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge des Hilfsstoffs, einer flüssigen oder halbfesten solubilisierend wirkenden oberflächenaktiven Substanz.

20 Flüssig oder halbfest bedeutet im Sinne dieser Erfindung, daß die oberflächenaktive Substanz bei 20°C flüssig ist bzw. einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 60°C, bevorzugt 20 bis 50°C, besonders bevorzugt 20 bis 40°C aufweist. Die oberflächenaktive Substanz weist bevorzugt einen HLB-Wert (Hydrophilic Lipophilic

25 Balance) im Bereich von 2 bis 18, besonders bevorzugt von 10 bis 15 auf.

Als oberflächenaktive Substanz kommen folgende nichtionischen Verbindungsklassen in Betracht:

30 Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockcopolymere (Poloxamere)

Polyethylenglykole mit mittleren Molekulargewichten im Bereich von 300 bis 6000

35 gesättigte und ungesättigte polyglykolisierte Glyceride wie sie beispielsweise unter den Markennamen Gelucire® oder Labrafil® bekannt sind, halbsynthetische Glyceride, Fettsäureester oder Ether von Fettsäurealkoholen

40 So eignen sich insbesondere ethoxilierte Sorbitanfettsäureester wie beispielsweise Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,

45 Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,

Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat,
Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat oder Polyoxyethylen(4)-sorbitanmonooleat.

5

Weiterhin eignen sich Sorbitanfettsäureester wie beispielsweise Sorbitanmonolaurat.

- Bevorzugte Solubilisatoren sind Umsetzungsprodukte von wechselnden Mengen Ethylenoxid mit Ricinusöl, hydriertem Ricinusöl oder 12-Hydroxystearinsäure,
beispielsweise Polyoxyethylenglycerolricinolat-35,
Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat oder PEG-660-12-Hydroxystearinsäure(Polyglykolester der 12-Hydroxystearinsäure mit
15 30 mol-% Ethylenglykol.

Ebenso eignen sich Macrogol-6-cetylstearylether oder Macrogol-25-cetylstearylether.

- 20 Als pharmazeutisch akzeptable polymere Trägermaterialien für den erfindungsgemäßen Hilfsstoff eignen sich insbesondere wasserlösliche Polymere. Bevorzugt sind Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit K-Werten nach Fikentscher von 12 bis 100, bevorzugt 17 bis 30, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, Copoly-
25 mere mit Vinylacetat oder Vinylpropionat wie beispielsweise Copovidon (VP/VAc-60/40).

- Weiterhin kommen in Betracht Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, das auch teilweise oder vollständig verseift sein kann. Ebenso
30 eignen sich Acrylat-Polymere vom Eudragit-Typ.

- Geeignete Polymere sind auch Cellulosederivate wie Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen oder Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, beispielsweise Ethylcellulose oder Hydroxypropyl-
35 cellulose.

- Die Herstellung der Hilfsstoffe kann auf verschiedene Weisen erfolgen. So kann man beispielsweise den Solubilisator zu einer Lösung des Polymers geben und das Lösungsmittel anschließend entfernen. Als Lösungsmittel kommt insbesondere Wasser, aber auch
40 Ethanol oder längerkettige Alkohole wie Isopropanol, Propanol, Butanole oder auch Aceton oder Mischungen solcher Lösungsmittel in Betracht. Bevorzugtes Trocknungsverfahren ist die Sprühtrocknung.

45

Weiterhin können die Hilfsstoffe nach an sich bekannten Granuliertverfahren wie beispielsweise der Wirbelbettgranulation, wobei eine den Solubilisator enthaltende flüssige Phase auf den festen Träger aufgesprüht wird.

5

- Die pulverförmigen Hilfsstoffe lassen sich weiterhin auch durch Schmelzextrusion in Abwesenheit von Lösungsmitteln herstellen. Bei der Schmelzextrusion kann die flüssige Solubilisatorphase kontinuierlich oder diskontinuierlich in den Extruder eindosiert werden. Die so erhaltenen Schmelze kann auf verschiedene Weise zu Pulvern verarbeitet werden.
- So kann das strangförmig durch eine Düse oder Lochplatte austretende Extrudat durch übliche Abschlagtechniken, insbesondere dem Heissabschlag granuliert und gegebenenfalls noch vermahlen werden. Man kann die Schmelze auch über den offenen Extruderkopf ausfahren, wobei ebenfalls Granulate entstehen. Der Solubilisator enthaltende Hilfsstoff kann auch durch Kalandrierung zu Tabletten gepreßt und dann vermahlen werden. Zusätzlich kann die Vermahlung im Extruder erfolgen oder eine Granulierung über sogenannte Walzenstühle.

- Gewünschtenfalls können die erfindungsgemäßen solubilisatorhaltigen Pulver auch noch weitere Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Fließregulierungsmitteln, Farbstoffe, Formentrennmittel, Fette und Wachse, Sprengmittel, Füllstoffe und weitere übliche Tablettierhilfsstoffe, wie beispielsweise Zucker, Zuckeralkohole oder Stärkeabbauprodukte.

- Die erfindungsgemäßen Pulver sind freifließend und weisen vorzugsweise Korngrößen von 10 bis 1000 μ auf.

- Sie können uneingeschränkt zur Herstellung von festen oral applizierbaren Formen wie Tabletten, Mikrotabletten, Sachetfüllungen, Brausetabletten, Lutschtabletten, Pellets oder Pastillen verarbeitet werden. Solche Formen können nach den gängigen pharmazeutischen Verfahren wie Schmelzextrusion, Tablettierung durch Verpressen oder Pastenextrusion mit anschließender Formgebung.

- Die erfindungsgemäßen Pulver eignen sich grundsätzlich für Formulierungen sämtlicher pharmazeutischer, kosmetischer oder diätätischer Wirkstoffe. Insbesondere eignet er sich für Formulierungen von ZNS-aktiven Substanzen, Dihydropyridinderivaten, Protease-Inhibitoren, Reverse-Transskriptase-Inhibitoren, Antimykotika oder Zytostatika.

45

Besonders vorteilhaft an den erfindungsgemäßen Pulvern ist auch, daß weitere flüssige Substanzen wie z.B. Öle in den pulverförmigen Hilfsstoff eingearbeitet werden können und dann insbesondere bei öllöslichen Wirkstoffen zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit führen.

Beispiele

Beispiel 1

- 10 In 5 l einer 20 %igen wäßrigen Lösung (m/V) von Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 (Kollidon 30) wurden 1,65 l einer 20 %igen wäßrigen Lösung (m/V) von Cremophor RH 40 (Umsetzungsprodukt von 1 mol hydriertem Ricinusöl mit 45 mol Ethylenoxid) bei Raumtemperatur eingerührt. Die dabei erhaltene
- 15 Lösung wurde anschließend sprühgetrocknet. Man erhielt ein feines Pulver.

Beispiel 3

- 20 In einen Zweischnckenextruder (ZSK 30 Werner & Pfleiderer) wurde mit 2 kg/h eines Copolymers aus 60 Gew.-% Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 mittels einer Waage zudosiert. Gleichzeitig wurde über eine Pumpe geschmolzenes Cremophor RH 40 kontinuierlich am Schuß 3 in den Extruder mit
- 25 einer Pumprate von 0,5 kg/h zudosiert. Die Mischung wurde im Extruder homogenisiert und plasifiziert und anschließend mittels Kalandrierung kalandriert.

Temperaturen [°C]: 9: 30 78 120 109 110 110

Düse [°C]: 103

- 30 Vakuum: 80 mbar

Die kalandrierten Formlinge wurden mittels einer Ringsiebmaschine der Fa. Retsch (Sieb 2 mm) vermahlen.

Tablettierung

- 35

50 Gew.-% des erhaltenen Pulvers wurde mit 10 Gew.-% Crospovidone, 10 Gew.-% Ca-Silikat, 8,5 Gew.-% mikrokristalline Cellulose, 20 Gew.-% Ciclosporin, 0,5 Gew.-% Mg-Stearat und 1 Gew.-% Aerosil (hochdisperse Kieselsäure) zu 500 mg Tabletten

- 40 verpreßt.

Beispiel 3

- In einen Zweisechneckenextruder (ZSK 30 Werner & Pfleiderer) wurde mit 2 kg/h ein Copolymer aus 60 Gew.-% Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 mittels einer Waage zudosiert. Gleichzeitig wurde über eine Pumpe geschmolzenes Cremophor RH 40 im Gemisch mit 20 Gew.-% Maisöl kontinuierlich am Schuß 3 in den Extruder mit einer Pumprate von 0,5 kg/h zudosiert. Die Mischung wurde im Extruder homogenisiert und plastifiziert und anschließend mittels Kalander kalandriert. Die konfektionierte Mischung enthielt:
- 80 Gew.-% Kollidon VA 64 (Copovidon)
 - 16 Gew.-% Cremophor RH 40
 - 4 Gew.-% Maisöl
- 15 Temperaturen [°]: 30 70 115 105 105 105
Düse (°C): 103
Vakuum: 80 mbar

20

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Pulverförmige Hilfsstoffe zur Verwendung in festen pharmazeutischen Darreichungsformen, enthaltend ein pharmazeutisch akzeptables Polymer und eine flüssige oder halbfeste solubilisierend wirkende oberflächenaktive Substanz.
2. Hilfsstoff nach Anspruch 1, enthaltend eine oberflächenaktive Substanz mit einem Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 40°C.
3. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend eine oberflächenaktive Substanz mit einem HLB-Wert von 10 bis 15.
4. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend als pharmazeutisch akzeptables Polymer ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons.
5. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend mehr als 10 und bis zu 70 Gew.-% der oberflächenaktiven Substanz.
6. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend als oberflächenaktive Substanzen ethoxilierte Sorbitanfettsäureester.
7. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als oberflächenaktive Substanz Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Rizinusöl, hydriertem Rizinusöl oder mit 12-Hydroxystearinsäure.
8. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Hilfsstoffen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung enthaltend die oberflächenaktive Substanz sowie das pharmazeutische akzeptable Polymer sprühtrocknet.
9. Verfahren zur Herstellung von Hilfsstoffen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Inhaltsstoffe in einem Extruder zu einer homogenen Schmelze verarbeitet und anschließend der Formgebung zuführt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/EP 00/02382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | DE 35 30 780 A (WAKAMOTO PHARMA CO LTD) 3 July 1986 (1986-07-03) example 8 | 1-7 |
| X | EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4 September 1996 (1996-09-04) examples 9,10,12 | 1-7,9 |
| X | WO 93 11749 A (WARNER LAMBERT CO) 24 June 1993 (1993-06-24) cited in the application example 1 | 1-9 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 2000

Date of mailing of the international search report

06/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmidt, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/02382

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 3530780 | A | 03-07-1986 | JP 1944680 C | 23-06-1995 |
| | | | JP 6072095 B | 14-09-1994 |
| | | | JP 61225121 A | 06-10-1986 |
| | | | JP 1817456 C | 18-01-1994 |
| | | | JP 5028689 B | 27-04-1993 |
| | | | JP 61151116 A | 09-07-1986 |
| | | | CH 665637 A | 31-05-1988 |
| | | | GB 2170403 A, B | 06-08-1986 |
| | | | US 4778816 A | 18-10-1988 |
| EP 0729748 | A | 04-09-1996 | US 5688510 A | 18-11-1997 |
| | | | WO 9513794 A | 26-05-1995 |
| | | | JP 2827511 B | 25-11-1998 |
| WO 9311749 | A | 24-06-1993 | AT 157864 T | 15-09-1997 |
| | | | AU 3142693 A | 19-07-1993 |
| | | | DE 69222182 D | 16-10-1997 |
| | | | DE 69222182 T | 26-02-1998 |
| | | | DK 617612 T | 14-04-1998 |
| | | | EP 0617612 A | 05-10-1994 |
| | | | ES 2109377 T | 16-01-1998 |
| | | | GR 3025501 T | 27-02-1998 |
| | | | IL 104179 A | 20-11-1997 |
| | | | JP 7504162 T | 11-05-1995 |
| | | | MX 9207390 A | 01-06-1993 |
| | | | NZ 245483 A | 21-12-1995 |
| | | | PT 101132 A, B | 31-03-1994 |
| | | | SG 43179 A | 17-10-1997 |
| | | | ZA 9209789 A | 23-06-1993 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02382

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | DE 35 30 780 A (WAKAMOTO PHARMA CO LTD) 3. Juli 1986 (1986-07-03) Beispiel 8 --- | 1-7 |
| X | EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4. September 1996 (1996-09-04) Beispiele 9,10,12 --- | 1-7,9 |
| X | WO 93 11749 A (WARNER LAMBERT CO) 24. Juni 1993 (1993-06-24) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1 ----- | 1-9 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Juni 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmidt, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/02382


| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 3530780 A | 03-07-1986 | JP 1944680 C | 23-06-1995 |
| | | JP 6072095 B | 14-09-1994 |
| | | JP 61225121 A | 06-10-1986 |
| | | JP 1817456 C | 18-01-1994 |
| | | JP 5028689 B | 27-04-1993 |
| | | JP 61151116 A | 09-07-1986 |
| | | CH 665637 A | 31-05-1988 |
| | | GB 2170403 A,B | 06-08-1986 |
| | | US 4778816 A | 18-10-1988 |
| EP 0729748 A | 04-09-1996 | US 5688510 A | 18-11-1997 |
| | | WO 9513794 A | 26-05-1995 |
| | | JP 2827511 B | 25-11-1998 |
| WO 9311749 A | 24-06-1993 | AT 157864 T | 15-09-1997 |
| | | AU 3142693 A | 19-07-1993 |
| | | DE 69222182 D | 16-10-1997 |
| | | DE 69222182 T | 26-02-1998 |
| | | DK 617612 T | 14-04-1998 |
| | | EP 0617612 A | 05-10-1994 |
| | | ES 2109377 T | 16-01-1998 |
| | | GR 3025501 T | 27-02-1998 |
| | | IL 104179 A | 20-11-1997 |
| | | JP 7504162 T | 11-05-1995 |
| | | MX 9207390 A | 01-06-1993 |
| | | NZ 245483 A | 21-12-1995 |
| | | PT 101132 A,B | 31-03-1994 |
| | | SG 43179 A | 17-10-1997 |
| | | ZA 9209789 A | 23-06-1993 |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | | |
|--|--|--|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/049860 | | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02382 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/03/2000 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 25/03/1999 | |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/20 | | | |
| Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al. | | | |
| <p>1. Dieser Internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p> | | | |
| <p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung | | | |
| Datum der Einreichung des Antrags 18/08/2000 | | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.08.2001 | |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 6818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Schmidt, H Tel. Nr. +31 70 340 2461 | |



THIS PAGE BLANK (USPTO)

07-08-2001

PEA/09.2

0031 70 3403973

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02382

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):* **Beschreibung, Seiten:**

1-6 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der In der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

07-08-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)

07-08-2001

PEA/09.2

009 11 13 PCT/EP0002382

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP00/02382**

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | | |
|--------------------------------|---------------|-----------------|---------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | Nein: Ansprüche | No 1-9 |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | Nein: Ansprüche | No 1-9 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | Nein: Ansprüche | Yes 1-9 |

- 2. Unterlagen und Erklärungen**
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 1156 24 08 2001

PEA 09 13

0091414PEP0002382

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02382

BOX V

1. Der vorliegende Prüfungsbericht bezieht sich auf folgende im Recherchenbericht genannte Dokumente

D1 DE-A-3530780
D2 EP-A-729748
D3 WO-A-93/11749

2. Die Ansprüche 1-9 erscheinen im Sinne von Art. 33(2) PCT nicht neu zu sein

2.1 Gegenstand von Anspruch 1 ist ein Hilfsstoffgemisch aus einem pharmazeutisch akzeptablen Polymer und einer oberflächenaktiven Substanz.

Ein solches Hilfsstoffgemisch ist aus D1, Beispiel 8 bekannt: Zu einer pharmazeutisch aktiven Mischung wird als Hilfsstoffgemisch 16 g Polyvinylpyrrolidon und 4 g mit Polyoxyäthylen gehärtetes Ricinusöl gegeben. Diese Verbindungen werden in der Beschreibung und den Beispielen der vorliegenden Anmeldung als Vorbilder eines pharmazeutisch akzeptablen Polymers und einer oberflächenaktiven Substanz genannt. Anspruch 1 ist damit nicht neu.

Anspruch 1 ist auch nicht neu im Hinblick auf D2, Beispiele 9, 10 und 12, wo die pulverige Mischung aus dem oberflächenaktiven Polymer Polyethylenglykol und dem pharmazeutisch akzeptablen Polymer Hydroxymethylcellulose besteht (siehe dazu in der Beschreibung der vorliegenden Anmeldung, Seite 2, Zeile 33-34 und Seite 3, Zeile 33), sowie im Hinblick auf D3, Beispiel 1.

Anspruch 1 in seiner jetzigen Form beinhaltet auch Hilfsstoffe, die durch Trocknung entsprechender Lösungen erhalten werden (siehe Anspruch 8 und 3.5). Während in D1 und D2 derartige Lösungen vorliegen, wird in D3 direkt ein pulverförmiger Hilfsstoff erhalten.

2.2 Die in den Ansprüchen 2 und 3 vorliegenden Parameter werden in D1-D3 nicht offenbart. Allerdings wird in den genannten Beispielen von D2 und D3 Polyethylenglykol eines Molekulargewichts von 400 (Beispiel 1 von D2) und 6000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Printed 24.08.2001

IPEA409-9

00914 48 E-0002382

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02382

(Beispiele 9, 10 und 12) gebraucht (PCT Richtlinien IV.7.5(III 4.7a). Die Neuheit der Ansprüche kann nur anerkannt werden, falls der Anmelder zeigen kann, daß die Tropfpunkte oder HLB Werte der beanspruchten Polymere unterschiedlich sind von denen der Polymere in D1-D3.

Im Sinne eines effizienten Verfahrens wird der Anmelder jedoch gebeten, in diesem Fall zur erfinderischen Tätigkeit dieser Ansprüche Stellung zu nehmen. Da der Anmelder keine Vergleichsbeispiele gibt, die einen technischen Effekt einer oberflächenaktiven Substanz mit einem Tropfpunkt von 20-40°C oder eines HLB Werts von 10-15 zeigen, stellt die Wahl von Parametern in diesen Grenzen eine alternative Lösung des Problems der Bereitstellung eines pulverförmigen Hilfsstoffs zur Verwendung in festen pharmazeutischen Darstellungsformen dar. Dies gilt auch im Fall von Derivate von Rizinusöl. Nachdem alle genannten Dokumente D1-D3 pulverförmige Hilfsstoffe bereitstellen und die Wahl der obigen Parameter keinerlei vorteilhafte Effekte zeigt, wären die Ansprüche 2 und 3 als naheliegend anzusehen, auch wenn sie neu wären, da sie vom Fachmann durch Routineversuche ermittelt werden könnten und eine nicht erfinderische Auswahl aus einer Anzahl Alternativen gleicher Wahrscheinlichkeit darstellen (Siehe Richtlinien PCT IV-8.8 C1 (i),(ii),(iv)).

2.3 Der Gegenstand der Ansprüche 4-7 ist ebenfalls schon aus D1, D2, oder D3 bekannt

2.4 Ein Verfahren zur Sprühtrocknung ist aus D3, Beispiel 1 bekannt, ein Verfahren einer Extrusionsmischung aus den genannten Beispielen in D2. Die Verfahrensansprüche 8 und 9 sind damit ebenfalls offensichtlich.

BOX VIII.

3. Die Ansprüche 1-3, 6-8 sind nicht klar im Sinn von Art. 5 und/oder 6 PCT

3.1 Anspruch 1 ist unklar, da die oberflächenaktive Substanz und das pharmazeutisch akzeptable Polymer im Anspruch unzureichend gekennzeichnet sind. Die Ausführungsbeispiele der vorliegenden Anmeldung führen als pharmazeutisch akzeptables Polymer nur Polyvinylpyrrolidon Homo- oder Copolymere, als oberflächenaktive Substanz nur Umsetzungsprodukte von Ethylenoxid mit Rizinusöl an.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Printed: 27-08-2001

PEA409-0

00913148-EP0002382

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEI BLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02382

Somit fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und Offenbarung im Sinne von Art. 5 und 6 PCT.

In der vorliegenden Form des Anspruchs liegen auch keine ausreichenden Unterscheidungsmerkmale zwischen der oberflächenaktiven Substanz und dem pharmazeutisch akzeptablen Polymer vor: es bleibt undeutlich, ob beide nicht ein und dasselbe Polymer sein könnten (Art. 6 PCT).

3.2 Der Begriff "halbfest" im Anspruch 1 ist unabhängig von der Definition in der Beschreibung, Seite 2, Zeilen 20-26 unklar

3.3 Die Begriffe "pharmazeutisch akzeptabel", "solubilisierend wirkend" und "oberflächenaktiv" sind zweideutig und damit im Widerspruch zu Art. 6 PCT.

3.4 Der Begriff "Tropfpunkt" in Anspruch 2 ist unklar und sollte durch eine standardisierte Messmethode zur Bestimmung des Wertes ergänzt werden.

3.4 Der Begriff "HLB-Wert" in Anspruch 3 ist unklar und auch hier bleibt offen, wie dieser Wert bestimmt wird.

3.5 Anspruch 8 ist im Widerspruch zu Anspruch 1, wo von einer pulverförmigen Substanz gesprochen wird, während der von Anspruch 1 abhängige Anspruch 8 sich auf eine Lösung zweier Substanzen bezieht.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 160012900

06/02/2001

RECEIVED

| | | |
|---|--|---|
| Applicant's or agent's file reference 0050/049860 | FOR FURTHER ACTION | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
| International application No. PCT/EP00/02382 | International filing date (day/month/year) 17 March 2000 (17.03.00) | Priority date (day/month/year) 25 March 1999 (25.03.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/20 | | |
| Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 18 August 2000 (18.08.00) | Date of completion of this report 07 August 2001 (07.08.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/02382

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages 1-6, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. 1-9, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/02382

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-9 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-9 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-9 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

1. This examination report makes reference to the following documents cited in the search report:

D1: DE-A-35 30 780

D2: EP-A-0 729 748

D3: WO-A-93/11749.

2. Claims 1-9 do not appear to be novel (PCT Article 33(2)).

- 2.1 The subject matter of Claim 1 is an auxiliary mixture consisting of a pharmaceutically acceptable polymer and a surface-active substance.

Such an auxiliary mixture is known from D1, Example 8: 16 g polyvinylpyrrolidone and 4 g castor oil hardened with polyoxyethylene are added as auxiliary mixture to a pharmaceutically active mixture. Said compounds are specified in the description and the examples of the present application as precursors to a pharmaceutically acceptable polymer and to a surface-active substance. Claim 1 therefore lacks novelty.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Claim 1 also lacks novelty over D2, Examples 9, 10 and 12, in which the powdery mixture consists of the surface-active polymer polyethylene glycol and the pharmaceutically acceptable polymer hydroxymethyl cellulose (see the description of the present application, page 2, lines 33-34 and page 3, line 33). Claim 1 also lacks novelty over D3, Example 1.

In its present form Claim 1 also covers auxiliary substances that are obtained by drying corresponding solutions (see Claim 8 and 3.5). Whilst such solutions are present in D1 and D2, a powdery auxiliary substance is directly obtained in D3.

- 2.2 The parameters in Claims 2 and 3 are not disclosed by D1-D3. Nevertheless, the aforementioned examples in D2 and D3 specify a molecular weight of 400 (Example 1 of D2) and 6000 (Examples 9, 10 and 12) for the polyethylene glycol (PCT Guidelines, Chapter IV-7.5 (Chapter III-4.7a)). The novelty of the claims can be acknowledged only if the applicant is able to show that the dripping points or HLB values of the claimed polymers are different from those of the polymers in D1-D3.

Nevertheless, for the sake of efficiency, the applicant is asked to comment on the inventive step of said claims. Since the applicant has not provided any comparative examples that show a technical effect of a surface-active substance with a dripping point of 20-40°C or an HLB value of 10-15, the selection of parameters within these ranges represents an alternative solution to the problem of preparing a powdery auxiliary substance for use in

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

solid pharmaceutical forms of preparation. This also applies to derivatives of castor oil. Since all the aforementioned documents, D1-D3, disclose the preparation of powdery auxiliary substances and the selection of the above parameters displays no advantageous effects, Claims 2 and 3 would be considered obvious, even if they were novel, since they could be determined by a person skilled in the art by means of routine research and represent a non-inventive selection from a number of equally likely alternatives (see PCT Guidelines, Chapter IV-8.8(C1)(i),(ii),(iv)).

- 2.3 The subject matter of Claims 4-7 is likewise already known from D1, D2 or D3.
- 2.4 A method for spray drying is known from D3, Example 1; a method using an extrusion mixture from the aforementioned examples in D2. Method Claims 8 and 9 are therefore also obvious.

THIS PAGE BLANK (USPTO,

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claims 1-3 and 6-8 are unclear (PCT Article 5 and/or 6).
- 1.1 Claim 1 is unclear, since the surface-active substance and the pharmaceutically acceptable polymer are insufficiently characterised in the claim. The embodiments of the present application refer only to polyvinylpyrrolidone homo- or copolymers as pharmaceutically acceptable polymer, and only to reaction products of ethylene oxide and castor oil as surface-active substance.

The claims therefore lack corresponding support and disclosure (PCT Articles 5 and 6).

In addition, the present wording of the claim does not contain adequate features for distinguishing between the surface-active substance and the pharmaceutically acceptable polymer: it is not clear whether both could be one and the same polymer (PCT Article 6).

- 1.2 The term "semisolid" in Claim 1 is unclear without the definition on page 2, lines 20-26 of the description.
- 1.3 The expressions "pharmaceutically acceptable", "with a solubilising effect" and "surface-active" are ambiguous and therefore contravene PCT Article 6.
- 1.4 The term "dripping point" in Claim 2 is unclear and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

should be supplemented by the indication of a standard measuring method for determining the value.

- 1.4 The expression "HLB value" in Claim 3 is unclear; nor is there any indication as to how this value is determined.
- 1.5 Claim 8 is inconsistent with Claim 1, since Claim 1 refers to a powdery substance, whereas Claim 8, which is dependent on Claim 1, refers to a solution consisting of two substances.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|--|---|
| Date of mailing: 05 October 2000 (05.10.00) | |
| International application No.: PCT/EP00/02382 | Applicant's or agent's file reference: 0050/049860 |
| International filing date: 17 March 2000 (17.03.00) | Priority date: 25 March 1999 (25.03.99) |
| Applicant: BERNDL, Gunther et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
18 August 2000 (18.08.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|---|

THIS PAGE BLANK (USPTO)